Einfluss von 1,2-Diketonen und von Kondensationsprodukten aus 1,2-Diketonen mit primären aromatischen Aminen auf das Wachstum von Tuberkelbazillen

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

KARL VOGLER
aus Lungern (Obwalden)

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.
1946

Einfluss von 1,2-Diketonen und von Kondensationsprodukten aus 1,2-Diketonen mit primären aromatischen Aminen auf das Wachstum von Tuberkelbazillen

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

KARL VOGLER
aus Lungern (Obwalden)

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.
1946

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *E. Schlittler*.

Basel, den 26. Februar 1946.

Prof. Dr. *A. Speiser*
Dekan.

Herrn *Karl Vogler* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 4. März 1946 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 26. Febr. 1946 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Einfluss von 1,2-Diketonen und von Kondensationsprodukten aus 1,2-Diketonen mit primären aromatischen Aminen auf das Wachstum von Tuberkelbazillen

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Anorganisch-chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der schweizerischen Landesbibliothek Bern.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXVIII, Fasciculus septimus (1945) und Volumen XXIX, Fasciculus quintus (1946).

Über den Stoffwechsel von Tuberkelbazillen.
Der Einfluss von 1,2-Diketonen auf das Wachstum von Tuberkelbazillen

Nachdem in der vorangehenden Mitteilung über die Wachstumswirkung primärer Amine auf Tuberkelbazillen berichtet wurde, soll hier eine andere Verbindungsgruppe besprochen werden, von der aus der Literatur ebenfalls eine wachstumshemmende Wirkung bekannt ist; es sind dies die 1,2-Diketone vom Typus des Diacetyls.

Als erster erwähnte *Jalander*[1]) Diacetyl in Verbindung mit Tuberkelbazillen. Er destillierte die Substanz aus finnischem Holzteer, dem in der Volksmedizin eine Heilwirkung bei Tuberkulose zugeschrieben wird, und stellte eine bakterizide Wirkung gegenüber verschiedenen Mikroorganismen, u. a. auch Tuberkelbazillen, fest. *Jalander*'s im übrigen nur sehr summarische Mitteilung blieb nicht unbestritten. *Hano*[2]) untersuchte die Substanz im Hinblick auf eine eventuelle therapeutische Verwendbarkeit und fand ihr bakterizides Vermögen im Vergleich mit ihrer allgemeinen Giftigkeit als viel zu schwach. *Baumann*[3]), der, wiederum mit einer andern Technik, *Jalander*'s Angaben nachprüfte, konnte lediglich den wachstumshemmenden Einfluss bestätigen, fand jedoch keine bakterizide Wirkung.

Trotz seiner geringen Wirksamkeit beansprucht Diacetyl in Anbetracht seines physiologischen Vorkommens ein gewisses Interesse, und ausserdem war zu untersuchen, ob diese von verschiedenen

[1]) *W. Y. Jalander*, Arch. exp. Path. Pharmakol. **180**, 628 (1936).
[2]) *J. Hano*, Bull. internat. Acad. pol. Sci., Cl. Méd. **7/8**, 555 (1936).
[3]) *E. Baumann*, Klin. Wschr. **17**, 382 (1938).

Autoren beobachtete Wachstumshemmung einzig dem Diacetyl zukommt, oder ob auch höhere bzw. aromatische 1,2-Diketone diese Wirksamkeit besitzen.

Wie die folgenden Versuchsergebnisse zeigen, hat keines der untersuchten Diketone, von denen Dicaprinyl und Di-n-valeryl neu gewonnen wurden, die Wirksamkeit des salicylsauren Natriums. Zur Verdeutlichung der Unterschiede geben wir daher direkt die Konzentration (Mol/L) an, die eben noch eine totale Hemmung bewirkt. Die Fälle, wo höhere Konzentrationen als 0,001 Mol/L für eine totale Hemmung benötigt werden, sind durch ⌀ bezeichnet.

Tabelle 1.

1,2-Diketone:	Hemmung	1,2-Diketone:	Hemmung
Glyoxal	1/1000	Di-n-valeryl	⌀
Methylglyoxal	⌀	Di-iso-valeryl	1/2000
Diacetyl	1/1000	Dicaprinyl	⌀
Acetylpropionyl	⌀	Benzil	⌀
Dipropionyl	1/2000	4,4'-Dimethylbenzil . .	⌀
Dibutyryl	⌀	Cyclohexandion-1,2 . .	⌀

Die durch die 1,2-Diketone verursachte Hemmung erwies sich in allen Beispielen bei der Kontrolle als eine bakteriostatische Wirkung.

Bei einer systematischen Untersuchung der Reaktion der durch Diacetyl verursachten Hemmung von Tuberkelbazillen auf Stoffe, die als Wuchsstoffe für Mikroorganismen bekannt sind, konnten wir die eigenartige Tatsache beobachten, dass p-Aminobenzoesäure, die, wie aus der vorangegangenen Mitteilung hervorgeht, selbst wachstumshemmende Eigenschaften besitzt, eine über das additive Mass hinausgehende Verstärkung der Diacetylhemmung bewirkt.

Tabelle 2.

Diacetyl Mol/L	p-Aminobenzoesäure Mol/L	Bakt.-Gewicht
10×10^{-4}	—	5
5×10^{-4}	—	42
$2{,}5 \times 10^{-4}$	—	187
$1{,}25 \times 10^{-4}$	—	218
10×10^{-4}	10×10^{-4}	7
5×10^{-4}	5×10^{-4}	6
$2{,}5 \times 10^{-4}$	$2{,}5 \times 10^{-4}$	6
$1{,}25 \times 10^{-4}$	$1{,}25 \times 10^{-4}$	16
—	10×10^{-4}	7
—	5×10^{-4}	20
—	$2{,}5 \times 10^{-4}$	110
—	$1{,}25 \times 10^{-4}$	211
—	—	217

Präparativer Teil.

Zur Darstellung der in der vorliegenden Arbeit verwendeten 1,2-Diketone wurden die entsprechenden leicht zugänglichen Acyloine verwendet, die in Eisessig suspendiert, mit Kupfer(II)-acetat oxydiert wurden[1]).

Di-n-valeryl.

20 g n-Valeroin[2]) werden in einem Gemisch von 100 g Eisessig und 80 cm³ Wasser mit der berechneten Menge feingepulverten Kupfer(II)-acetats oxydiert. Unter starkem Rühren erhitzt man 40 Minuten lang zum Sieden und neutralisiert nach dem Erkalten mit Natriumcarbonat. Der alkalischen Lösung wird das gebildete Diketon mittels Äther entzogen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und fraktionierter Destillation erhält man das Di-n-valeryl als gelbes, angenehm riechendes Öl vom Sdp.$_{18\ mm}$ 93—95°.

Di-n-valeryl-bis-phenylhydrazon: Gelbraune Nadeln vom Smp. 127°.

3,883 mg Subst. gaben 10,73 mg CO_2 und 2,92 mg H_2O
2,962 mg Subst. gaben 0,413 cm³ N_2 (17°, 734 mm)
$C_{22}H_{30}N_4$ Ber. C 75,38 H 8,63 N 15,99
Gef. „ 75,43 „ 8,42 „ 15,85%

Di-n-valeryl-dioxim: Farblose Nadeln vom Smp. 181—182°.

2,514 mg Subst. gaben 0,305 cm³ N_2 (17°, 736 mm)
$C_{10}H_{20}N_2O_2$ Ber. N 14,00 Gef. N 13,83%

Di-iso-valeryl.

Dieses bereits von *Ponzio*[3]) dargestellte Diketon wurde nach der Kupfer(II)-acetatmethode in besserer Ausbeute erhalten und durch die beiden noch nicht bekannten Semicarbazone charakterisiert.

Di-iso-valeryl-monosemicarbazon: Entsteht in der Kälte aus Di-iso-valeryl und Semicarbazid-hydrochlorid in verdünntem Alkohol bei Gegenwart von Natriumacetat. Seidenweiche Nadeln aus Ligroin. Smp. 144—145°.

1,932 mg Subst. gaben 0,315 cm³ N_2 (20,5°, 738 mm)
$C_{11}H_{21}O_2N_3$ Ber. N 18,54 Gef. N 18,41%

Di-iso-valeryl-disemicarbazon: Entsteht auf analoge Weise, jedoch erst nach dreistündigem Erhitzen auf dem Wasserbad. Zur Trennung von gleichzeitig entstandenem Monosemicarbazon wird das Rohprodukt mit Benzol extrahiert. Der Rückstand kann aus viel Alkohol umkrystallisiert werden. Man erhält so das Disemicarbazon in Form von kleinen, glänzenden Krystallen vom Smp. 260°.

2,570 mg Subst. gaben 0,676 cm³ N_2 (20°, 738 mm)
$C_{12}H_{24}O_2N_6$ Ber. N 29,57 Gef. N 29,76%

Dicaprinyl.

In Anlehnung an die Darstellungsmethode für Valeroin durch *Corson* und Mitarbeiter[4]) wurde Caprinsäure-ester in das entsprechende Acyloin übergeführt. Das so erhaltene Caprinoin krystallisiert aus verdünntem Alkohol in fettigen Blättchen, die einen Smp. von 52—53° zeigen[5]).

3,769 mg Subst. gaben 10,62 mg CO_2 und 4,29 mg H_2O
$C_{20}H_{40}O_2$ Ber. C 76,90 H 12,83%
Gef. „ 76,90 „ 12,74%

---

[1]) *P. Ruggli* und *P. Zeller*, Helv. **28**, 741 (1945); siehe auch *P. Karrer* und *A. v. Segesser*, Helv. **18**, 273 (1935)

[2]) *B. B. Corson, W. L. Benson* und *T. T. Goodwin*, Am. Soc. **52**, 3988 (1930).

[3]) *G. Ponzio*, J. pr. [2] **63**, 368 (1901).

[4]) loc. cit. [5]) Vgl. *V. L. Hansley*, Am. Soc. **57**, 2303 (1935).

Durch Oxydation von Caprinoin mit HNO_3 (d = 1,1) erhält man das Dicaprinyl in Form von grünstichigen Blättchen, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol einen Smp. von 63—64° zeigen.

4,232 mg Subst. gaben 11,99 mg CO_2 und 4,68 mg H_2O

$C_{20}H_{38}O_2$ Ber. C 77,40 H 12,25%

Gef. „ 77,34 „ 12,40%

Dicaprinyl-dioxim: Farblose Nadeln aus Alkohol. Smp. 153°.

3,470 mg Subst. gaben 0,260 cm^3 N_2 (23°, 738 mm)

$C_{20}H_{40}N_2O_2$ Ber. N 8,24 Gef. N 8,39%

Dicaprinyl-disemicarbazon: Farblose Krystalle aus Alkohol. Smp. 244—245°.

2,805 mg Subst. gaben 0,476 cm^3 N_2 (20°, 746 mm)

$C_{22}H_{44}O_2N_2$ Ber. N 19,81 Gef. N 19,41%

Die Analysen wurden teilweise im analytischen Laboratorium der *Ciba A.G.* (Dr. *H. Gysel*), teilweise in der Anstalt für Anorganische Chemie (Frl. *E. Beck*) ausgeführt.

Über Kondensationsprodukte aus höheren aliphatischen 1,2-Diketonen und aromatischen Aminen.

In einer vorangegangenen Mitteilung[1]) berichteten wir über eine gemeinsam mit *H. Bloch* und *H. Lehr* durchgeführte Untersuchung, in der von einer Reihe von Kondensationsprodukten aus primären aromatischen Aminen und höheren 1,2-Diketonen[2]) die Wirkung auf das Wachstum von Tuberkelbazillen ermittelt wurde. Im folgenden beschreiben wir die untersuchten Kondensationsprodukte, deren Struktur nach der folgenden Gleichung abzuleiten ist:

$$\begin{array}{l} R{-}C{=}O \\ \quad | \\ R{-}C{=}O \end{array} + \begin{array}{l} H_2N{-}R' \\ \\ H_2N{-}R' \end{array} = \begin{array}{l} R{-}C{=}N{-}R' \\ \quad | \\ R{-}C{=}N{-}R' \end{array} + H_2O$$

Experimenteller Teil.

Dipropionyl-di-β-naphtil.

3 g Dipropionyl und 7 g β-Naphtylamin wurden in 20 cm³ Äthylalkohol auf dem Wasserbad erhitzt, wobei sich das Fortschreiten der Kondensation beim Abkühlen einer Probe durch die verminderte Abscheidung von β-Naphtylamin erkennen lässt. Nach zirka drei Tagen scheidet sich bei dieser Kontrolle keine freie Base mehr aus. Nach etwa einer Woche erfolgt dann bei Zimmertemperatur die Ausscheidung eines festen Kondensationsproduktes. Aus Benzol umkrystallisiert, erhält man farblose, schuppige Krystalle vom Smp. 237—238°.

3,824 mg Subst. gaben 12,05 mg CO_2 und 2,34 mg H_2O
4,919 mg Subst. gaben 0,318 cm³ N_2 (17°, 742 mm)
$C_{26}H_{24}N_2$ Ber. C 85,67 H 6,64 N 7,69%
Gef. „ 85,96 „ 6,86 „ 7,37%

Dipropionyl-di-(3,4)-dimethylanil.

Vereinigt man 1 g Dipropionyl und 2 g Xylidin-(1,3,4), so tritt eine leichte Erwärmung ein, nach einigen Minuten erfolgt eine leichte Trübung und anschliessend eine Ausscheidung von Krystallen. Das Kondensationsprodukt wurde mit wenig Äthylalkohol angerührt und durch Filtration isoliert. Beim Umkrystallisieren aus Äthylalkohol erhält man hellgelbe, schuppige Krystalle vom Smp. 132—133°. Ausbeute 1,3 g.

5,289 mg Subst. gaben 0,406 cm³ N_2 (14°, 735 mm)
$C_{22}H_{28}N_2$ Ber. N 8,75 Gef. N 8,81%

Dipropionyl-di-p-äthoxy-anil.

In einer Mischung von 1 g Dipropionyl und 2,5 g p-Phenetidin erfolgt nach einigen Minuten eine starke Trübung infolge Wasserabscheidung. Nach 2 Tagen lässt sich das mit

[1]) *H. Erlenmeyer, H. Lehr* und *H. Bloch*, Helv. **28**, 1413 (1945).
[2]) Über die Darstellung der Diketone siehe: *H. Erlenmeyer, H. Bloch, H. Lehr* und *K. Vogler*, Helv. **28**, 1410 (1945).

kaltem Äthylalkohol angerührte Kondensationsprodukt durch Filtration isolieren. Aus Äthylalkohol umkrystallisiert bildet es gelbe Nadeln vom Smp. 144—145°. Ausbeute 1,4 g.

3,627 mg Subst. gaben 0,249 cm³ N_2 (15,5°, 740 mm)
$C_{22}H_{28}O_2N_2$ Ber. N 7,95 Gef. N 7,94%

Di-n-butyryl-di-p-äthoxy-anil.

In ganz entsprechender Arbeitsweise wurde ein Kondensationsprodukt aus Di-n-butyryl und p-Phenetidin erhalten in Form gelber Nadeln vom Smp. 104—105°. Aus der Mutterlauge lassen sich bei weiterem Stehenlassen bei 0° noch weitere Mengen der Verbindung isolieren. Ausbeute zirka 60% der Theorie.

3,624 mg Subst. gaben 0,244 cm³ N_2 (24,5°, 740 mm)
$C_{24}H_{32}O_2N_2$ Ber. N 7,37 Gef. N 7,52%

Di-n-valeryl-di-p-äthoxy-anil.

Mit Di-n-valeryl und p-Phenetidin entstanden bei gleicher Versuchsanordnung gelbe Prismen, die aus Äthylalkohol umkrystallisiert einen Smp. von 101—102° zeigten.

4,747 mg Subst. gaben 0,278 cm³ N_2 (18°, 738 mm)
$C_{26}H_{36}O_2N_2$ Ber. N 6,84 Gef. N 6,67%

Di-n-caproyl-di-p-äthoxy-anil.

4,5 g Di-n-caproyl wurden auf 40° erwärmt und mit 6,7 g p-Phenetidin versetzt. Die Wasserabscheidung beginnt nach einer Minute. Lässt man das Gemisch bei 0° während 4 Wochen stehen, so tritt Abscheidung von Krystallen ein. Bei wiederholten Ansätzen kann die Abscheidung durch Impfkrystalle in 2 Tagen erreicht werden. Beim Umkrystallisieren aus Äthylalkohol erhält man gelbe Nadeln vom Smp. 51—52°. Ausbeute 2,8 g.

3,708 mg Subst. gaben 0,196 cm³ N_2 (14°, 744 mm)
$C_{28}H_{40}O_2N_2$ Ber. N 6,43 Gef. N 6,15%

Die Mikroanalysen wurden teils in unserm Institut durch Frl. *E. Beck* ausgeführt, teils verdanken wir sie dem Analytischen Laboratorium der *Ciba* Aktiengesellschaft (Dr. *H. Gysel*).

Curriculum vitae.

Ich, *Karl Johann Vogler*, von Lungern (Obwalden) wurde am 1. März 1919 als Sohn des Josef Vogler, Bäcker, und seiner Gattin Rosa geb. Halter, in Lungern geboren.

Ich besuchte daselbst die Primar- und Sekundar-Schule, zog im Frühjahr 1934 nach Zug, um mich an der dortigen Kantons-Schule als Gymnasiast einzuschreiben, wo ich im Sommer 1938 das Maturitätszeugnis erwarb.

Nach kürzerem Studienunterbruch durch Militärdienst immatrikulierte ich mich im Frühling 1939 an der Universität Basel, wo ich das erste anorganische Semester noch unter Herrn Prof. Dr. Fichter absolvierte. Im Frühling 1942 bestand ich das Vorexamen in anorganischer und analytischer Chemie bei Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer. Anschliessend beschäftigte ich mich im Laboratorium des verstorbenen Herrn Prof. Dr. P. Ruggli mit organischer Chemie und beendigte diesen Studienabschnitt im März 1944 mit dem entsprechenden Vorexamen. Hierauf begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer die vorliegende Arbeit, welche im Dezember 1945 ihren Abschluss fand.

Im Sommersemester 1945 betätigte ich mich bei meinem Lehrer als Assistent im chemischen Anfänger-Praktikum für Mediziner.

Die Nebenfach-Examina in Mineralogie (November 1942), in physikalischer Chemie (Februar 1945) und in Physik (November 1945) bestand ich bei den Herren Professoren M. Reinhard, W. Kuhn und P. Huber.

Während meiner Studienzeit, welche der Unbill der Zeit gemäss des öfteren durch Militärdienst unterbrochen wurde, besuchte ich die Vorlesungen oder Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten:

F. Fichter, A. Hagenbach, H. Erlenmeyer, M. Reinhard, P. Ruggli, W. Kuhn, M. Wehrli, P. Buchner, H. Mohler, E. Miescher und P. Huber.

Allen diesen Herren danke ich bestens für ihre Bemühungen, vor allem aber meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, für seine unermüdlichen Ratschläge und wertvollen Ideen.